

結合雙層路由注意力機制與神經網路之深度多模態融合循環腫瘤細胞分類模型

MBR-Net: A Multimodal Bi-Level Routing in PVTv2 for Fine-Grained Classification of Circulating Tumor Cells

研究生：資訊工程系 黃虹宜

指導教授：資訊工程系 張傳育 特聘教授

摘要

循環腫瘤細胞是從原發腫瘤脫離並進入血液的細胞，在癌症診斷和預後評估中至關重要。然而，臨床樣本中常含大量碎片，且 CTC 具備高度異質性，導致人工判讀極耗人力且易因疲勞造成誤判。此外，CTC 影像包含亮視野與三種不同染色意義的螢光影像（綠、黃、藍），提升分類困難度。為此，本研究提出一種結合 PVTv2-B0 跟 BiFormer Block 的多模態融合網路-MBR-Net。本研究將亮視野與三張轉為灰階的螢光影像，透過四分支提取模組輸入模型。本研究提出的 MBR-Net 是以 PVTv2-B0 為 backbone，在 Stage 3 引入 Fluorescence-guided BiFormer Block，利用螢光影像進行 reweighting，使模型聚焦於 CTC 區域，避免亮視野背景中的紅血球干擾分類。實驗結果顯示，MBR-Net 優於 MobileNetV3、ConvNeXt-T、Swin-B、MSCViT 等模型，Macro-average AUC 達 0.9834，Accuracy 達 91.79%。相較於 Baseline 模型，本研究使 CTC single AUC、CTC cluster AUC、Epithelial cell debris AUC 分別提升 0.0028、0.0133、0.0044，Macro-average AUC 提升 0.0068。證實本研究方法能有效且精準分類 CTC 單顆、團塊與碎片。

研究方法

本論文將三張螢光影像轉為灰階，與灰階亮視野影像一同輸入進模型，透過四分支特徵提取模組，將不同模態的影像分別輸入本論文提出的 MBR-Net（Multimodal Bi-Level Routing Network），接著將四分支的特徵融合，使用多層感知器（Multilayer perceptron, MLP）當分類器，最終分成三類：CTC single 為循環腫瘤細胞單顆，CTC cluster 為循環腫瘤細胞團塊，Epithelial cell debris 為循環腫瘤細胞碎片。循環腫瘤細胞分類模型架構圖如圖 1 所示。

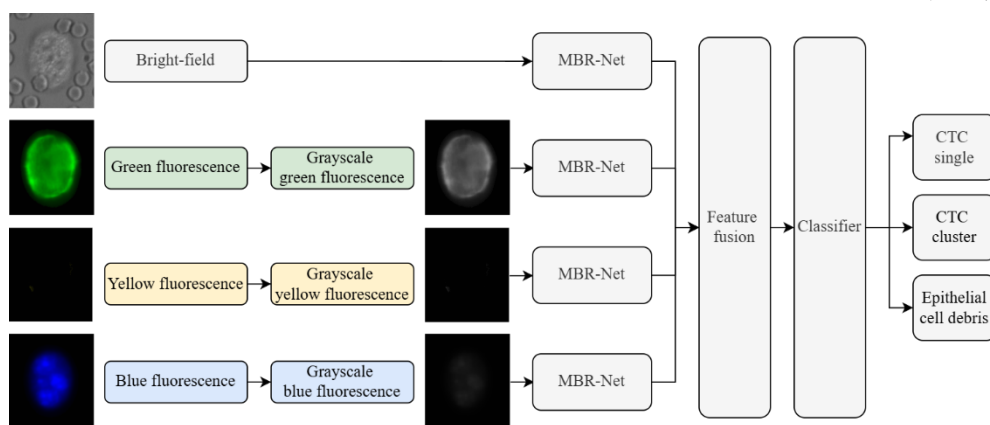


圖 1. 循環腫瘤細胞分類模型架構圖

MBR-Net 將 PVTv2-B0[3]與 BiFormer Block[4]進行結合，以 PVTv2-B0 為骨幹 (backbone)，在 Stage 3 引入螢光引導的 BiFormer Block，讓有螢光的區域容易被注意力關注，建構出一個適合提取循環腫瘤細胞特徵的模型架構，MBR-Net 架構如圖 2 所示。

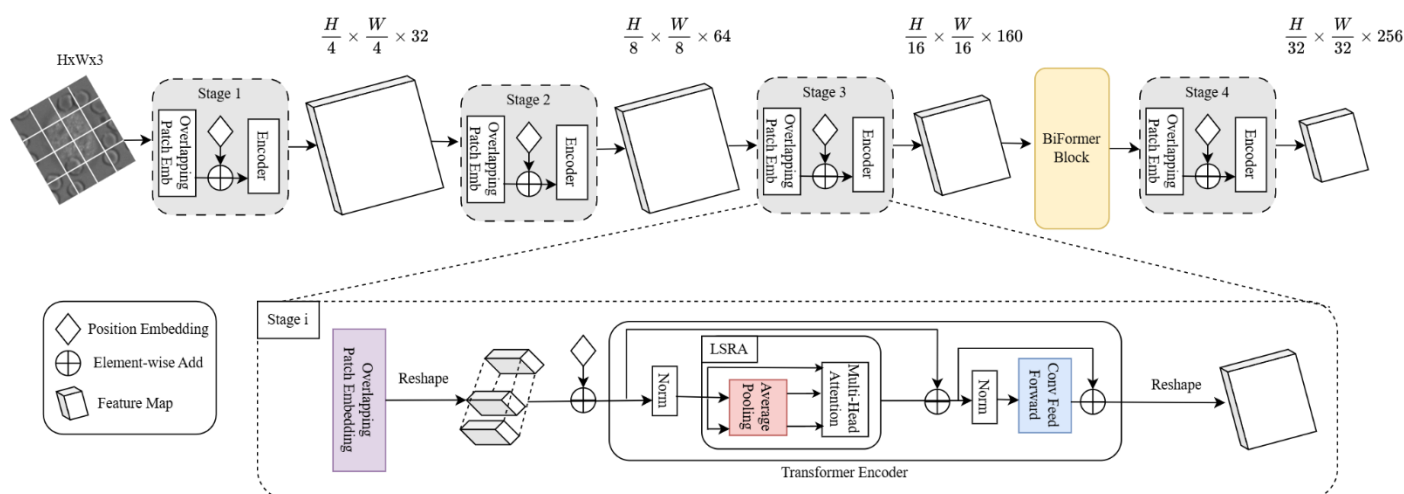


圖 2. MBR-Net 架構圖

實驗結果

本研究資料集影像由立克銘白生醫股份有限公司 (LiqBio biomedical company) 提供，公司使用 BASLER 進行拍攝，並由專家標記。資料集包含臨床 CTC 與培養癌細胞株影像，臨床單顆、團塊、碎片影像案例數量分別為：53、65、637；癌細胞株單顆、團塊、碎片影像案例數量分別為：385、216、7。為確保模型評估泛化能力的客觀性，本研究將兩者合併，採用五折交叉驗證 (5-fold Cross-Validation)，把合併後資料集影像隨機分為五份，於每輪訓練過程中輪流選取其中一份作為驗證集 (validation set)，其餘四份則作為訓練集 (training set)。由於團塊影像少於其他兩類，因此本研究單獨對訓練集中的團塊擴增一倍，擴增後的資料集如表 1 所示。

表 1. 資料平衡後的循環腫瘤細胞資料集

Fold	Subset	CTC single	CTC cluster	Epithelial cell debris
Fold 1	training	350	448	515
	validation	88	57	129
Fold 2	training	350	450	515
	validation	88	56	129
Fold 3	training	350	450	515
	validation	88	56	129
Fold 4	training	351	450	515
	validation	87	56	129
Fold 5	training	351	450	516
	validation	87	56	128

由於混淆矩陣看的是單一閾值下的分類結果，ROC Curve 和 AUC 則會考慮所有可能的閾值，因此更能反映模型的分類能力，如表 2 所示：MBR-Net 的 CTC single AUC、CTC cluster AUC，以及 Macro-average AUC 與其他模型相比都最高。

有鑑於循環腫瘤細胞單顆和團塊在癌症預後評估中具備高度臨床意義，MBR-Net 在此兩類別中取得最高的 AUC 數值，展現了其卓越效能與臨床應用價值。此外，本研究採用 Macro-average AUC 作為核心評估指標，該指標透過計算三個類別 AUC 之算術平均數，能客觀地反映模型在多分類任務中的能力。而 MBR-Net 在這三種數值上贏過其他模型，便證明模型的分類能力。

表 2. MBR-Net 與 CNN 系列及 ViT 系列模型比較

Methods	CTC	CTC cluster	Epithelial cell	Macro-
	single AUC	AUC	debris AUC	average AUC
ResNet-50	0.973	0.9327	0.9382	0.948
DenseNet-121	0.9831	0.9611	0.9807	0.975
MobileNetV3-L	0.9824	0.9617	0.985	0.9764
EfficientNet-B2	0.9863	0.9715	0.9861	0.9813
ConvNeXt-T	0.9608	0.9205	0.9665	0.9493
ViT-B/16	0.9223	0.881	0.9672	0.9235
LeViT-256	0.9233	0.8866	0.9253	0.9117
MSCViT	0.9385	0.9065	0.9726	0.9392
Swin-B	0.8487	0.8027	0.9351	0.8622
Swin Kansformer	0.9818	0.9554	0.9725	0.9699
PVTv2-B0	0.9877	0.963	0.979	0.9766
MBR-Net (Ours)	0.9905	0.9763	0.9834	0.9834

結論

本研究提出的 MBR-Net 結合 PVTv2-B0、Fluorescence-guided BiFormer Block 的方法，用於分類循環腫瘤細胞單顆、團塊及碎片。透過四分支提取模組與多模態特徵融合，MBR-Net 顯著強化了對細粒度形態的辨識效能，該架構於整合培養癌細胞株與真實臨床循環腫瘤細胞樣本之 k-fold 交叉驗證資料集中表現優異，驗證 MBR-Net 具備極佳的泛化能力與臨床應用價值。

實驗結果顯示，MBR-Net 在循環腫瘤細胞資料集之 5-fold 交叉驗證中展現穩定的分類結果。5 個 fold 的平均結果如下：CTC single、CTC cluster、Epithelial cell debris 的 AUC 指標分別高達 0.9905、0.9763、0.9834；Macro-average AUC 更取得 0.9834 之優良表現。MBR-Net 不僅贏過 baseline 模型，亦領先於多種主流深度學習模型及整合注意力機制之架構。

透過本論文提出的方法，得以準確分類循環腫瘤細胞單顆、團塊、碎片，可大量排除碎片影像、減少專家標記負擔，進而提升液態切片診斷之效率。